

Il dolore del neonato

Patrizia Papacci

Neonatologo, Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Abstract

The pain of the newborn

This is the fifth article of a sequence dedicated to children's pain. We are focused on how to assess and treat the pain of the newborn. The article points out the peculiarities of the pain system in the neonatal period and the influence of pain on the development of central and peripheral nervous system of the newborn. The specificities of pharmacological treatment and the effectiveness of non-pharmacological therapies in the neonate are described. Correct diagnosis and treatment of newborn's pain are of essential importance, because its in this early age that the meaning of pain is imprinted in children's memory and influences its relation to pain for life.

Quaderni acp 2011; 18(1): 19-22

Key words Pain. Newborn. Preterm newborn. Pain assessment. Non-pharmacological therapy. Paracetamol. NSAIDs. Opiates

Questo è il quinto articolo di una serie dedicata al dolore nel bambino. Ci soffermiamo su come valutare e trattare il dolore nel neonato. Vengono messe in evidenza le peculiarità del periodo neonatale relative al sistema algico-antalgico e alla influenza del dolore sullo sviluppo del sistema nervoso centrale e periferico del neonato. Si puntualizzano le specificità del trattamento farmacologico e la validità della terapia non farmacologica nel neonato. Sono di fondamentale importanza la diagnosi e il trattamento del dolore nel neonato, perché è in questa età della vita che si iscrive nella memoria il significato del dolore che resterà per il resto della vita.

Parole chiave Dolore. Neonato. Prematuro. Misurazione del dolore. Trattamento non farmacologico. Paracetamolo. FANS. Oppioidi

"Il dolore è sempre una esperienza soggettiva, ogni individuo ne apprende il significato attraverso i vissuti correlati a una lesione durante i primi anni di vita" (IASP).

Nel 1985 Jeffrey Lawson, un neonato pretermine, fu sottoposto a intervento chirurgico di chiusura del dotto di Botallo mediante toracotomia. Jeffrey morì alcuni giorni più tardi. Sua madre, Jill Lawson, venne a sapere che Jeffrey era stato operato senza anestesia, soltanto con l'utilizzazione di miorilassanti. Jill Lawson, denunciò i sanitari, sostenendo che al decesso di suo figlio avessero contribuito le mancate anestesia e analgesia, e il processo che ne derivò si espresse a suo favore.

Il caso di Jeffrey non era un caso isolato: infatti, fino alla metà degli anni '80, era routine sottoporre i neonati a interventi di chirurgia senza anestesia e questo perché si riteneva che il neonato non sentisse dolore e che tanto più piccolo fosse,

tanto meno erano sviluppati il sistema nervoso centrale e la capacità di sentire dolore. Quasi tutti gli interventi di chirurgia maggiore o minore venivano effettuati sui neonati senza anestesia o analgesia, e i principali farmaci utilizzati erano i miorilassanti. Ne derivava che la chirurgia neonatale era gravata da elevatissima mortalità e, in casi di sopravvivenza, gravissimi esiti. Anche l'analgesia postoperatoria era inapplicata.

Uno dei principali problemi che avevano indotto e tuttora, talvolta, inducono alla sottovalutazione del dolore neonatale è l'imaturità del sistema nervoso centrale e periferico. Numerose ricerche di neuroanatomia, neurofisiologia, neurochimica e neonatologia hanno dimostrato in maniera attualmente indiscutibile che "il neonato, anche il più piccolo prematuro, sente dolore e tale dolore va prevenuto e trattato" [1].

Lo sviluppo delle strutture anatomiche necessarie per la trasmissione del dolore avviene durante la vita fetale e nei primi

mesi di vita extrauterina. La quantità di recettori cutanei nocicettivi presenti nel neonato è uguale o superiore a quella dell'adulto, e la percezione sensitiva cutanea che compare nell'area periorale del feto umano alla settima settimana di gestazione gradualmente si espande a tutte le superfici cutanee e mucose, completandosi a 20 settimane di età gestazionale. La progressione maturativa della sensibilità cutanea procede in sincronia con lo sviluppo della sinapsi tra fibre afferenti e neuroni del corno dorsale del midollo spinale, che compaiono per primi durante la sesta settimana di gestazione. La mancanza di mielinizzazione è servita per molto tempo da supporto all'opinione che riteneva i neonati incapaci di sentire dolore. In realtà, anche negli adulti gli impulsi nocicettivi sono condotti da vie non mielinizzate e fibre poco mielinizzate, e la più lenta velocità di conduzione delle fibre nervose nel neonato è comunque compensata da una più breve distanza interneuronale.

Le vie nervose associate alla nocicezione nel midollo spinale e nel cervello sono completamente mielinizzate fino al talamo da 30 settimane di gestazione, e la trasmissione del dolore alla corteccia è presente sin da 25 settimane di gestazione. Precoce e abbondante è anche l'espressione dei neuromodulatori nocicettivi [2].

Il neonato però, pur avendo le strutture anatomiche per la nocicezione, presenta caratteristiche esclusive che rendono peculiare il problema del "dolore" in questa fase della vita.

Peculiarità del dolore neonatale

1. Le vie inibitorie discendenti hanno una maturazione più tardiva rispetto al sistema afferente nocicettivo. Ciò determina un'aumentata e persistente eccitabilità delle corna dorsali, con conseguente minore controllo endogeno dello stimolo doloroso.
2. Il controllo inibitorio locale (periferia e midollo spinale) è insufficiente e produce ampi campi di ricezione, pro-

Per corrispondenza:

Patrizia Papacci

e-mail: patrizia.papacci@tin.it

aggiornamento avanzato

lungate e diffuse risposte algiche. Stimoli non dolorosi successivi alla stimolazione dolorosa intensificano l'attività dei circuiti nocicettivi non inibiti e inducono reazioni di dolore (allodinia). *Ne consegue un'augmentata sensibilità nocicettiva (dolore più intenso, più persistente e più diffuso): il neonato è iperalgesico.*

3. La stimolazione dolorosa ripetuta determina modificazioni del sistema nervoso a livello periferico, spinale e centrale.

A livello periferico: si realizza una aumentata proliferazione delle terminazioni nervose periferiche e delle loro connessioni con il corno dorsale del midollo spinale corrispondenti all'area del tessuto danneggiato.

A livello spinale: le aree del corno dorsale del midollo spinale somatotopicamente correlate con la stimolazione dolorosa ripetuta presentano una aumentata eccitabilità a riposo e dopo stimolazione (parossismo neuronale).

A livello centrale: il sistema nervoso centrale del neonato ha un'ampia espansione e un surplus di neuroni e sinapsi. Successivamente i circuiti neuronali che sono mantenuti attivi proliferano, mentre quelli inattivi degenerano. Da ciò consegue che le esperienze dolorose precoci e ripetitive da un lato consolidano e rinforzano le connessioni, dall'altro inducono una eccessiva depolarizzazione neuronale causando esocitotossicità e apoptosi. Maggiormente sensibili alla esocitotossicità sono i neuroni dei piccoli circuiti locali ad azione inibitoria.

Il dolore e le altre esperienze che si realizzano durante il periodo neonatale possono determinare l'architettura definitiva del sistema dolorifico dell'adulto e possono predisporre al dolore cronico (parossismi, allodinia, iperpatia, disestesia, iperalgesia, sensibilizzazione centrale). L'aumentata morte neuronale può causare modificazioni nello sviluppo cerebrale con aumento della vulnerabilità ai disordini conseguenti allo stress e ai comportamenti ansia-mediati.

4. Nel neonato è presente un pattern di reazioni alla stimolazione dolorosa che si possono riassumere come un atteggiamento metabolico di emergenza, analogo alla risposta allo "stress"

dell'adulto. Questa consiste in una serie di modificazioni organiche, fisiologiche e comportamentali: alterazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, alterazioni della pressione arteriosa e venosa centrale, modificazioni del tono vagale, modificazioni della pressione parziale arteriosa di ossigeno e di anidride carbonica, modificazioni del pH, modificazioni ematochimiche ormonali e metaboliche, modificazioni comportamentali (pianto, espressione del viso sofferente, movimenti corporei). Nel neonato, soprattutto se prematuro, la stabilità metabolica è molto difficile da mantenere a causa di:

- 1) superficie corporea relativamente ampia con necessità di una notevole spesa energetica per il mantenimento della omeostasi termica;
- 2) elevato rapporto cervello/corpo con aumentata richiesta di glucosio;
- 3) necessità energetica per la crescita somatica;
- 4) adattamento metabolico e ormonale alla vita extrauterina e alla nutrizione enterale;
- 5) immaturità di sistemi enzimatici che controllano l'equilibrio metabolico;
- 6) ridotta capacità di autoregolazione dei flussi ematici distrettuali, particolarmente nel distretto cerebrale.

Tali caratteristiche sostengono l'elevata incidenza di complicanze (danno ipossico-ischemico-emorragico cerebrale, scompenso metabolico, disfunzioni emodinamiche) secondarie al dolore soprattutto nel neonato pretermine. Il dolore nel neonato può causare aumento di morbilità e mortalità.

Nel neonato l'impossibile verbalizzazione impedisce la quantificazione e la qualificazione del dolore. Tuttavia le ben identificate reazioni fisiologiche e comportamentali alla stimolazione dolorosa sono state variamente combinate in scale di valutazione (monodimensionali: parametri solo fisiologici o comportamentali; pluridimensionali: parametri fisiologici e comportamentali), in modo da consentire la diagnosi, la quantificazione (dolore lieve - moderato - severo) e il monitoraggio del dolore nel neonato. Le scale di valutazione del dolore neonatale sono

numerose e raggruppabili in scale per il dolore acuto, cronico, procedurale, post-operatorio, e alcune consentono la valutazione dello stato di sedazione. Alcune scale applicabili anche ai neonati pretermine considerano tra gli item essenziali l'età gestazionale. Infatti, quanto più il neonato è prematuro, tanto più le reazioni al dolore sono prevalentemente fisiologiche rispetto alle reazioni comportamentali che invece prevalgono nei neonati più maturi e nei nati a termine [3]. Nel manuale ministeriale di prossima pubblicazione sono state individuate, fra le tante a disposizione, le seguenti scale algometriche [4]:

- ▶ PIPP (Premature Infant Pain Profile), per neonato pretermine;
- ▶ N-PASS (Neonatal Pain Assessment and Sedation Scale) per neonato in terapia intensiva neonatale;
- ▶ NIPS (Neonatal Infant Pain Scale), per dolore procedurale;
- ▶ FLACC per bambini da 0 a 3 anni e condizioni che non consentono la valutazione soggettiva del dolore.

L'incapacità a esprimere verbalmente il dolore è stata, e talora è ancora, tra le cause di sottovalutazione del dolore nel neonato, specialmente se molto pretermine. Tuttavia, anche altre categorie di persone (portatori di deficit neurologici e cognitivi, sindromi, cromosomopatie, ecc.), pur non potendo esprimere verbalmente il dolore, sentono dolore e attualmente scale di valutazione consentono la diagnosi e il monitoraggio del dolore neonatale [5].

La terapia del dolore nel neonato come nelle altre età pediatriche può essere di tipo farmacologico e non farmacologico. Relativamente alla terapia farmacologica è essenziale la premessa che non è possibile considerare il neonato come un piccolo adulto, e questo perché la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'età neonatale sono del tutto peculiari:

a) Metabolismo

In generale il neonato ha, rispetto alle età successive:

- una più bassa clearance epatica;
- un minore legame con le proteine plasmatiche;
- una ridotta clearance renale;
- un maggiore volume di distribuzione;

TABELLA 1: POSOLOGIA E VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEI PRINCIPALI FARMACI ANALGESICI E ANESTETICI NEONATALI

Gruppo farmacologico	Principio attivo	Via di somministrazione	Posologia	
FANS	Ibuprofene	Endovenosa	10 mg/kg/die primo giorno 5 mg/kg/die giorni successivi	
	Indometacina	Endovenosa	0,20 mg/kg/dose ogni 12 h	
	Ketorolac	Endovenosa Intramuscolare	1 mg/kg/dose ogni 8 h	
	Paracetamolo	Neonato a termine	Orale ed endovenosa	Bolo 20 mg/kg Mantenimento 10 mg/kg/dose x 4
		Pretermine (EG 32-36 s)	Rettale	Bolo 40 mg/kg Mantenimento 20 mg/kg/dose x 4
Pretermine (EG 28-31 s)		Orale ed endovenosa	Bolo 12,5 mg/kg Mantenimento 7,5 mg/kg/dose x 3	
		Orale ed endovenosa	Bolo 10 mg/kg Mantenimento 5 mg/kg/dose x 3	
OPPIOIDI MAGGIORI	Morfina cloridrato	Endovenosa	Bolo 50-100 mcg/kg in 60' Infusione continua 10-50 mcg/kg/h	
	Fentanil	Endovenosa	Bolo 5-10 mcg/kg/h Infusione continua 0,5-3 mcg/kg/h	
	Remifentanil	Endovenosa	Infusione continua 0,075-0,09 mcg/kg/min fino a 2,5 mcg/kg/min	

– un'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica.

b) Legame con le proteine

La frazione dei farmaci farmacologicamente attiva è quella libera; essa penetra nei tessuti e agisce a livello dei siti bersaglio. Le proteine (a una glicoproteina acida, albumina) leganti farmaci sono ridotte nel neonato: ne risulta che la quantità di farmaco legata alle proteine plasmatiche è in equilibrio con la frazione libera che può essere così elevata nel plasma da aumentare il rischio di tossicità.

c) "Finestra terapeutica"

La "finestra terapeutica" (intervallo tra inefficacia e sovradosaggio) non è la stessa nei neonati, nelle altre età pediatriche e negli adulti, e ciò è particolarmente evidente nel caso dei farmaci analgesici e sedativi. È altamente rischioso fare delle estrapolazioni dei dati dall'età pediatrica e ancor più dall'età adulta. A ciò si deve aggiungere che nel neonato molti farmaci analgesici e sedativi hanno una **variabilità interindividuale** estremamente ampia, dovuta a diversi fattori:

- il periodo neonatale è la fase della vita con le maggiori e più rapide modificazioni fisiologiche;
- i pazienti sono molto eterogenei relativamente a peso, età gestazionale, età postnatale;
- la patologia neonatale, soprattutto nel neonato pretermine, può modificare il legame dei farmaci con le proteine, la distribuzione tissutale, il flusso ematico al fegato, la funzionalità epatica e renale.

Per i farmaci con intervalli terapeutici molto stretti, quali i farmaci analgesici e sedativi, la variabilità interindividuale può essere così grande che le dosi medie consigliate potrebbero risultare inadeguate, in difetto o in eccesso, per numerosi pazienti. I farmaci usati per l'analgesia nel neonato sono gli oppioidi maggiori (morfina, fentanil, remifentanil) e farmaci non oppioidi (paracetamolo, ibuprofene, ketorolac), alcuni off-label per il periodo neonatale (*tabella 1*).

Relativamente agli oppioidi, la morfina e il fentanil sono quelli più utilizzati, ma il

metabolismo d'organo (epatico) e la produzione di metaboliti farmacologicamente attivi (morfina) possono rendere "stretta" la finestra terapeutica.

Il remifentanil, metabolizzato dalle esterasi plasmatiche e tissutali, e quindi a metabolismo non organo-dipendente, risulta avere requisiti più indicati per il periodo neonatale ed è l'oppioide che presenta maggiori caratteristiche di maneggevolezza.

Gli oppioidi devono essere sempre somministrati in ambiente ospedaliero per i possibili effetti collaterali di cui il più pericoloso è la depressione respiratoria. L'azione degli oppioidi avviene per attivazione di specifici recettori, tra cui i recettori Mu1 e Mu2. Nel neonato è stata rilevata una più bassa concentrazione di recettori Mu1 ad azione prevalentemente analgesica, rispetto ai Mu2 con prevalente azione depressiva dell'attività respiratoria: ne consegue un aumento del rischio di depressione respiratoria quando si raggiunge l'effetto analgesico. Gli effetti collaterali sono comunque direttamente correlati a:

- modalità di somministrazione del farmaco (da evitare le somministrazioni in bolo rapido, l'infusione endovenosa continua è la modalità più sicura);
- dose totale (la terapia deve essere individualizzata e monitorizzata);
- associazione con altri farmaci, tra cui sedativi e miorilassanti (azione additiva o sinergica) o farmaci che competono con il legame alle proteine vettrici.

Nel neonato la tolleranza agli oppioidi si realizza in tempi minori (circa 5 giorni) rispetto alle altre età pediatriche. Come per le altre età l'antidoto è il naloxone, il cui uso tuttavia deve essere effettuato con cautela, perché il rapido spiazzamento degli oppioidi può determinare una condizione di elevata algesia, sindrome di astinenza e la possibilità di effetti "rebound" con ricomparsa dei sintomi da sedazione.

La sospensione degli oppioidi deve essere effettuata gradualmente per evitare il rischio di sindrome di astinenza.

Il paracetamolo è riservato a condizioni di dolore lieve-moderato, mentre l'ibuprofene e il ketorolac per il dolore moderato-severo. La gravità del dolore deve essere sempre valutata per la scelta terapeutica, dal momento che le caratteristiche del neonato non consentono un immediato ricorso ad altro farmaco in caso di inefficacia, dati i rischi di tossicità.

Alcune tecniche anestesiolgiche, quali i blocchi centrali (epidurale, caudale) e periferici con bupivacaina, naropina e oppioidi, sono efficaci nel neonato e consentono una maggiore modulazione della terapia farmacologica.

L'analgesia per le procedure in aree superficiali può essere ottenuta nel neonato con l'applicazione topica di una emulsione eutetica di lidocaina 2,5% e prilocaina 2,5% base (EMLA), che presenta un assorbimento a livello dei tessuti cutanei di circa l'80% di sostanza anestetica senza dare tossicità: infatti i livelli raggiunti dalla lidocaina e dalla prilocaina nel sangue dopo applicazione di EMLA sono molto lontani dai livelli tossici per entrambi i farmaci [6].

L'analgesia non farmacologica nel neonato deriva da numerose esperienze che hanno dimostrato come il controllo dell'ambiente e l'applicazione di stimolazioni sensoriali riducano o aboliscano risposte di tipo algico nel neonato. L'a-

nalgesia non farmacologica è una modalità che in primo luogo prevede la restrizione al minimo delle procedure dolorose e disturbanti il neonato ed è costituita da: somministrazione per os di sostanze dolci (glucosio o fruttosio), suzione non nutritiva, contatto delicato e graduale con il neonato ("gentle handling"), carezze contenimento, "coccole", stimolazioni kinestetiche e vestibolari, stimolazioni olfattorie e uditive, coinvolgimento dei genitori nella procedura o nella cura, controllo delle stimolazioni d'ambiente (luci, rumori, stimoli termici) [7].

L'analgesia nel neonato è "un'arte" che richiede la conoscenza del paziente, dei farmaci e degli approcci, e che deve essere individualizzata e monitorizzata.

La prevenzione e il trattamento del dolore nel neonato, come per qualsiasi altra età della vita, sono gli indicatori del livello massimo di qualità assistenziale. Nonostante le difficoltà concettuali e operative incontrate negli anni, notevoli sono stati i risultati conseguiti nel campo dell'analgesia al neonato. È auspicabile che la ricerca scientifica supporti ancora di più le possibilità diagnostiche e terapeutiche per questa fase della vita nella quale iniziano a iscriversi le esperienze dolorose (il neonato conserva la memoria del dolore) che definiranno per il resto della vita il significato del dolore. ♦

Bibliografia

- [1] American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Prevention and management of pain and stress in the neonate. Paediatrics 2000; 105:454-61.
- [2] Anand KJS, Phil D, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in the newborns children. Ped Clin North Am 1989;36:795-822.
- [3] Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. Semin Perinatol 2007;31:283-8.
- [4] Ministero della Salute. Il dolore nel bambino. 2010.
- [5] Anand KJ. New perspectives on definition of pain. Pain 1996;67:3-6.
- [6] Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: analgesia in neonates. Eur J Pediatr. 2009;168:765-70.
- [7] Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. Eur J Pain 2007;11:139-52.

COME ISCRIVERSI O RINNOVARE L'ISCRIZIONE ALL'ACP

La quota d'iscrizione per l'anno 2011 è di:

- Socio ordinario: **euro 100,00**
- Specializzando: **euro 10,00**
- Infermieri pediatrici e non sanitari: **euro 30,00**

Il versamento deve essere effettuato tramite il c/c postale n. 12109096 intestato a:

Associazione Culturale Pediatri
Via Montiferru, 6
Narbolia (OR)

indicando nella causale l'anno a cui si riferisce la quota. Per iscriversi la prima volta occorre inviare una richiesta (fax 079 302 70 41 oppure e-mail: segreteria@acp.it) con cognome, nome, indirizzo e qualifica.

Nel caso si voglia predisporre un pagamento annuale automatico (come per le altre utenze: Telecom, Enel ecc.) con scadenza 15 gennaio si comunica alla propria banca il seguente **codice SIA: 981A7**. Questa modalità di pagamento non è vincolante e la si potrà revocare in qualsiasi momento attraverso una semplice comunicazione alla banca.

Gli iscritti all'ACP hanno diritto a ricevere la rivista *Quaderni acp* e, con apposita richiesta all'indirizzo info@csbonlus.org, la Newsletter bimestrale "La sorveglianza della letteratura per il pediatra" e la Newsletter "Fin da piccoli" del Centro per la Salute del Bambino.

La Newsletter mensile "Appunti di viaggio" con le attività del direttivo, delle segreterie e dei vari gruppi ACP.

Hanno anche diritto a uno sconto di 25 euro sulla quota di abbonamento a *Medico e Bambino* e un considerevole sconto sulla quota d'iscrizione al Congresso nazionale ACP. Possono usufruire di numerose iniziative di aggiornamento, ricevere pacchetti formativi su argomenti quali la promozione della lettura ad alta voce, l'allattamento al seno, la ricerca e la sperimentazione e altre materie dell'area pediatrica. Potranno partecipare a gruppi di lavoro su ambiente, vaccinazioni, EBM e altri. Per una descrizione più completa si può visitare il rinnovato sito www.acp.it in cui sono riportati e aggiornati tutti i documenti e le iniziative ACP: l'articolo del mese, congressi a distanza, lo speciale sul Congresso nazionale di Palermo.